

Associação entre a Doença Periodontal e a Artrite Reumatóide numa População da Ilha Terceira

Rita Paim Carvalho*, Ricardo Faria de Almeida**

Resumo: *Objectivo:* Este estudo teve como objectivo avaliar a existência de associação entre a doença periodontal e a artrite reumatóide. *Material e Métodos:* No trabalho foram incluídos 52 voluntários, divididos por 2 grupos, contendo 26 elementos cada grupo, um deles com diagnóstico de Artrite Reumatóide (20 mulheres e 6 homens), cuja idade variava entre os 35 e os 72 anos e o outro grupo com elementos saudáveis (20 mulheres e 6 homens), com idades compreendidas entre os 34 e os 69 anos, examinados entre os meses de Janeiro e Abril de 2008. Foram realizados exames clínicos periodontais incluindo o índice de placa, índice de hemorragia à sondagem, profundidade de sondagem, recessão gengival e número de dentes presentes, com o objectivo de efectuar o diagnóstico periodontal. Os dados foram introduzidos no programa SPSS® e analisados aplicando o teste do Qui-Quadrado ($p < 0,05$). *Resultados:* Os pacientes com artrite reumatóide possuíam menor quantidade de dentes, apresentando maior prevalência de placa bacteriana bem como maior frequência de recessão gengival, em comparação com o grupo controlo. Relativamente ao diagnóstico periodontal observou-se uma diferença referente à prevalência da doença periodontal, entre o grupo de casos (100%) e o grupo controlo (80,7%), assim como em relação à severidade da doença periodontal. *Conclusão:* Os resultados obtidos para a população estudada revelaram que os indivíduos com artrite reumatóide têm 1,24 vezes mais probabilidade de ter doença periodontal que os indivíduos sem artrite reumatóide.

Palavras-Chave: Doença periodontal; Artrite Reumatóide

Abstract: *Purpose:* The purpose of this study was to evaluate the existence of a relation between the periodontal disease and the rheumatoid arthritis. *Material and methods:* The study included 52 volunteers, divided by 2 groups, each of them composed by 26 members, the first group was diagnosed with Rheumatoid Arthritis (20 women and 6 men) and the members' ages were comprised between 35 and 72 years old, the second group (20 women and 6 men) was healthy and had ages comprised between 34 and 69 years old. Clinical periodontal exams were realized, including dental plaque index, hemorrhagic index, probing depth, gingival recession, amount of teeth, with the purpose of evaluate the periodontal diagnosis. The data were introduced into the SPSS® computer program and analyzed using the qui-square test ($p < 0.05$). *Results:* The patients with rheumatoid arthritis possess a lower quantity of teeth, showing a higher prevalence of dental plaque as well as higher gingival recession frequency, when compared with the healthy group. The periodontal diagnosis revealed a difference in the prevalence of the periodontal disease, among the diagnosed group (100%) and the control group (80.7%), and in the severity of the disease itself. *Conclusion:* The obtained results, for the population used in the study, revealed that individuals with rheumatoid arthritis have 1.24 times more probability of having periodontal disease when compared with people that don't share the same condition.

Key-words: Periodontitis; Rheumatoid Arthritis

(Carvalho RP, Almeida RF. Associação entre a Doença Periodontal e a Artrite Reumatóide numa População da Ilha Terceira. Rev Port Estomatol Cir Maxilofac 2009;50:69-74)

* Médica Dentista FCS-UFP.

** Médico Dentista FMDUP. Mestrado em Periodontologia pela Faculdade de Odontologia da Universidade Complutense de Madrid. Doutorado pelo Departamento de Medicina e Cirurgia Buco-Facial da Faculdade de Odontologia da Universidade Complutense de Madrid. Professor Associado da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto.

INTRODUÇÃO

A palavra “Medicina Periodontal” surgiu então como uma nova área de interesse em Periodontologia, procurando unir estas duas grandes áreas de conhecimento, a medicina e a medicina dentária. É uma nova área de estudos, fascinante pelos grandes benefícios que toda a população poderá receber, caso se confirme a hipótese de que a doença periodontal é um factor de risco para diversas condições sistémicas⁽¹⁾.

A doença periodontal (DP) é o resultado de um processo interactivo entre o biofilme dentário (placa bacteriana) e os tecidos periodontais através de respostas vasculares e celulares⁽²⁾. Todas as formas da doença periodontal inflamatória associam-se com uma constelação de bactérias, predominantemente Gram-negativas anaeróbias ou espécies facultativas, presentes na superfície da raiz do dente como forma de placa bacteriana⁽³⁾.

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença inflamatória articular de evolução crónica, caracterizada por episódios dolorosos e deformidades físicas⁽⁴⁾. Esta doença afecta aproximadamente 0,5% a 1% da população geral e determina um custo social e económico importante, considerando o grau de incapacidade para o trabalho e também o aumento da mortalidade decorrente desta doença⁽⁵⁾. Pode atingir indivíduos de qualquer faixa etária, porém tem maior incidência entre os 35 e 65 anos, com predomínio no sexo feminino, numa escala de 3:1⁽⁶⁾.

A Artrite reumatóide e a periodontite apresentam semelhanças nos seus mecanismos patogénicos, o que tem despertado interesse na pesquisa sobre a associação entre estas duas condições⁽⁷⁾.

Segundo Snyderman e McCarty⁽⁸⁾, em ambas as doenças ocorre uma reacção inflamatória persistente, em áreas compostas por tecido conjuntivo e osso, com activação do complemento, produção de citocinas e libertação de outros produtos provenientes de células inflamatórias.

Tanto na AR como na periodontite, a destruição tecidual não é unidireccional mas sim um processo interactivo que está ajustado pela resposta do hospedeiro. A destruição da matriz extracelular, nas duas doenças, é determinada pelo equilíbrio das MMPs e seus inibidores. A destruição óssea na DP e AR é um resultado da desunião do processo normal da reabsorção óssea e formação de osso, tendo como mediadores da destruição óssea a PGE₂, a IL-1, o TNF- α e a IL-6^(9,10).

A semelhança entre AR e a DP incitou vários estudos, do estado periodontal em pacientes com artrite reumatóide, que reportaram descobertas contraditórias⁽¹¹⁾.

O presente estudo teve por objectivo testar a hipótese de uma possível relação entre as duas patologias bem como avaliar

o grau de severidade da doença periodontal, nos dois grupos estudados.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo realizado consistiu num estudo observacional, descritivo-analítico, nomeadamente um estudo transversal de caso-controlo⁽¹²⁾ no qual foram examinados, periodontalmente, 52 voluntários, tendo assinado um consentimento informado. A amostra foi obtida no Centro Holístico dos Açores, na Ilha Terceira, no período de Janeiro a Abril de 2008.

Os critérios de exclusão englobavam indivíduos com idade inferior a 34 e superior ou igual a 75 anos. Indivíduos que necessitassem de profilaxia antibiótica; pacientes com patologia sistémica associada, tal como, diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, hipertensão arterial; osteoporose; problemas cardíacos; desordens imunológicas das células; xerostomia; gravidez ou latência; fumadores e o terceiro molar. Em ambos os grupos foram excluídos os participantes que tivessem sido sujeitos a antibioterapia, nos últimos três meses.

Grupo de casos: composto por 26 elementos (20 mulheres e 6 homens), em que todos tinham diagnóstico de Artrite Reumatóide. A orientação para o diagnóstico é baseada nos critérios de classificação do *American College of Rheumatology*, em que são avaliados parâmetros como Rigidez matinal; Artrite de três ou mais áreas; Artrite de articulações das mãos; Artrite sistémica; Nódulos reumatóides; Factor reumatóide sérico e Alterações radiográficas (erosões, ou descalcificações localizadas nas mãos e punhos). Os quatro primeiros critérios devem estar presentes por pelo menos seis semanas. Sendo assim para classificar um paciente como portador de artrite reumatóide são necessários quatro dos sete critérios supracitados. Os pacientes com dois ou três critérios não são excluídos contudo não são considerados para inclusão neste protocolo⁽¹³⁾.

Grupo controlo: composto por 26 elementos (20 mulheres e 6 homens), com idades correspondentes ao grupo de casos. O critério para a inclusão neste grupo foi a ausência de AR e de qualquer outra doença auto-imune.

Todos os 52 voluntários foram submetidos a um exame clínico periodontal pelo mesmo examinador, previamente calibrado para os parâmetros periodontais profundidade de sondagem (PS), hemorragia à sondagem (HS) e recessão gengival (RG). Toda a informação necessária para a realização do estudo foi anotada na ficha clínica de periodontia, que incluía um questionário sobre a idade, hábitos tabágicos, patologias sistémicas, medicação e antecedentes familiares. O exame clínico periodontal incidiu na medição, pelas diferentes faces dentárias (mesial,

distal, vestibular e lingual/palatina), a fim de se obter o IPB, IHS, PS e RG, utilizando uma sonda periodontal graduada (PCPUNC-15BR Hu-Friedy®) e espelho plano n.º4 (Asa Dental®), utilizando o Índice de higiene de O'Leary com o auxílio de uma solução corante, para melhor visualização, em que todos os dentes ficam corados para determinar o valor numérico do índice. A presença ou ausência de placa é registada. As faces dentárias observadas são as faces mesial, distal, vestibular e lingual/palatino, tal como no índice de sangramento gengival (14). Também foram avaliados os parâmetros número de dentes e medicação, tendo os dados sido apresentados em tabelas de distribuição de frequências e aplicado o teste Qui-Quadrado.

Após determinação da distribuição dos dados, os grupos foram comparados em todos os parâmetros supracitados, com auxílio do programa SPSS® (Statistical Package for Social Sciences) versão 15.0, em que os valores de $p < 0,05$ (IC=95%) eram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

De acordo com a Tabela 1 os indivíduos do grupo controlo tinham idades compreendidas entre os 34 e os 69 anos ($52,04 \pm 11,25$), enquanto no grupo de casos as idades variavam entre os 35 e os 72 anos ($53,77 \pm 10,59$).

O número de elementos, bem como o género reflecte a epidemiologia da Artrite Reumatóide,⁽¹⁵⁾ tentando-se que no grupo controlo esse número fosse igualmente respeitado, para uma possível análise estatística. Assim sendo relativamente ao género ambos os grupos de pacientes eram representados pela mesma quantidade de homens (23,1%) e mulheres (76,9%).

O grupo controlo apresentava maior quantidade de dentes que o grupo de casos dado o valor $p=0,038$.

Idade	Grupo de controlo	Grupo de casos
Média	52,04	53,77
Desvio padrão	11,252	10,592
Mínimo	34	35
Máximo	69	72

Tabela 1 - Caracterização da população estudada, com base na idade

Todos os pacientes com AR tomavam Drogas Modificadoras da Doença Artrite Reumatóide (DMARD's), enquanto os elementos do grupo controlo, apenas um tomava medicação, que não interferia com o diagnóstico periodontal.

No que diz respeito aos parâmetros periodontais, o grupo de casos apresentava maior prevalência de Índice de placa bacte-

riana (Tabela 2). Aplicando o teste Qui-Quadrado ($p=0,010$), verificou-se que a proporção entre os grupos é dispare. Apesar do grupo de casos apresentar uma maior prevalência de IPB, a prevalência da hemorragia à sondagem não diferiu entre os grupos, uma vez que $p=0,40$ (IC=95%).

	Índice de placa bacteriana						Total
	Sem PB	PB 0-20%	PB 20-40%	PB 40-60%	PB 60-80%	PB 80-100%	
Grupo controlo	0	16	6	2	1	1	26
Grupo casos	1	3	10	8	2	2	26
Total	1	19	16	10	3	3	52

Tabela 2 - Distribuição do índice de placa bacteriana, na população estudada

Quanto à PS e RG, ambos os grupos apresentavam diferenças estatisticamente significativas para o parâmetro PS ($p=0,004$) e para a RG ($p=0,00$).

De acordo com os gráficos 1 e 2, referente ao diagnóstico periodontal, nenhum dos participantes apresentava periodontose, apenas o grupo controlo apresentava diagnóstico de Gengivite (G) e Periodontite Agressiva (PA) e o grupo de casos registava casos mais graves de doença periodontal, obtendo casos de Periodontite Crónica Severa (PCS).

Simplificando o diagnóstico, ou seja, agrupando todos os tipos de periodontite num só grupo, designado de doença periodontal, constou-se que o grupo controlo continha 80,77% de DP e o grupo de casos 100%, de casos.

Relativamente à Tabela 3 esta destina-se à distribuição do diagnóstico periodontal (agrupado) nos grupos de casos (AR) e grupo de controlos (SAR), respectivamente.

Em relação à doença periodontal e, aplicando o teste do Qui-Quadrado, foram encontradas diferenças estatísticas entre os dois grupos estudados, como era de esperar, dado que o valor $p=0,025$; ou seja para um IC=95%, a hipótese nula foi rejeitada. Logo o grupo AR apresenta significativamente mais doença periodontal que o grupo SAR (sem artrite reumatóide - grupo controlo).

Para além deste teste e para atingirmos um valor mais preciso, ao dividir o número de pacientes com AR e doença Periodontal

	Diagnóstico		Total
	Gengivite	DP	
Grupo controlo	5	21	26
Grupo casos	0	26	26
Total	5	47	52

Tabela 3 - Distribuição do diagnóstico periodontal (agrupado) na população estudada

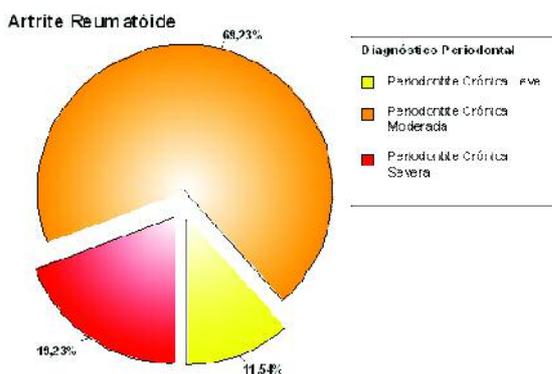


Gráfico 1 - Distribuição do diagnóstico periodontal no grupo de casos (pacientes com Artrite Reumatóide).

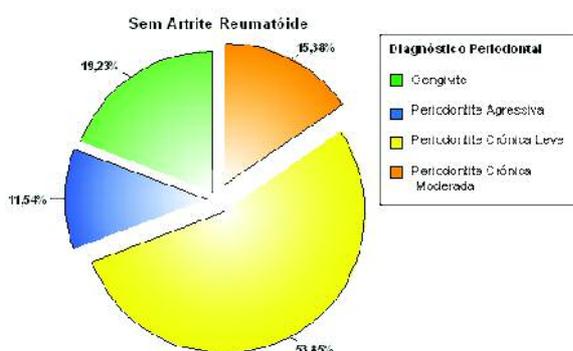


Gráfico 2 - Distribuição do diagnóstico periodontal no grupo de controlo (pacientes sem Artrite Reumatóide).

(DP) sobre os pacientes sem AR e com DP, obteve-se o valor de 1,24, ou seja, os indivíduos com Artrite Reumatóide têm 1,24 vezes mais probabilidade de ter doença periodontal, em comparação com os indivíduos sem AR.

DISCUSSÃO

Desde o início do estudo, vários factores foram tidos em consideração, por duas razões, uma para obter uma população homogénea e outra para tentar controlar vários factores de risco conhecidos e associados à Artrite Reumatóide, tais como factores ambientais, hormonais e genéticos.

O principal parâmetro de inclusão no estudo, no grupo de casos, foi examinar todos os pacientes existentes no Centro Holístico dos Açores que tivessem diagnóstico de Artrite Reumatóide, excluindo todas as patologias sistémicas, que representassem factores de risco e de confusão para o diagnóstico da Doença Periodontal. No grupo controlo, a amostra foi de conveniência incluindo indivíduos com a mesma idade e género, mas que fossem saudáveis.

Uma vez que existe alguma controvérsia, na literatura, sobre

a influência da osteoporose na progressão da doença periodontal, este aspecto foi considerado como factor de exclusão, devido a esta poder influenciar o diagnóstico periodontal, dada a qualidade óssea e uso de medicação^(16,17).

Pacientes fumadores foram excluídos do estudo por ser um factor de risco reconhecido para a doença periodontal, devido ao facto dos fumadores terem bolsas periodontais mais profundas, o que poderia induzir em erro o **exame periodontal**⁽¹⁸⁾.

Apesar de alguns autores referirem a existência de associação entre a AR e alterações psicológicas, como a depressão ou ansiedade, estes aspectos não foram tidos em conta, no presente estudo, pois seria necessário o diagnóstico exacto da existência dessas alterações⁽⁴⁾.

O grupo de casos apresentou menor quantidade de dentes, na cavidade oral, do que o grupo controlo. No entanto, este não pode ser interpretado como um agravante da patogénese da doença periodontal, nos indivíduos com AR, pois isto pode ser devido a várias condições (por exemplo, cárie ou o facto dos pacientes relatarem que extraíram dentes para eliminar e/ou prevenir os focos infecciosos, que podem dificultar o controlo da AR⁽¹⁹⁾).

Embora os imunossuppressores como AINE's (Anti-Inflamatórios Não Esteróides)⁽²⁰⁾ e DMARD's (Drogas Modificadoras da Doença Artrite Reumatóide), possam interferir na progressão da periodontite, não foi possível excluir os indivíduos que utilizavam tais medicamentos. Os DMARD's podem modular a placa associada a gengivite. Os dados relativos ao IPB e IHS estão de acordo com esta hipótese. Apesar do grupo de casos ter apresentado maior percentagem de placa bacteriana, não foi observada diferença estatística em relação ao IHS. De acordo com o valor p, aplicado aos valores do IHS, p foi de 0,400 (IC=95%), o que indica que a nossa H₀ foi aceite, ou seja, não houve evidência de que a hemorragia à sondagem nos indivíduos com artrite reumatóide fosse diferente da hemorragia à sondagem dos indivíduos sem artrite reumatóide. Esta evidência pode ter sido devido ao uso prolongado ou contínuo de DMARD's⁽²¹⁾.

A análise dos parâmetros PS e RG seguiram uma distribuição normal verificando-se que no grupo de casos não houve existência de PS < 4mm, bem como no grupo de controlo não houve evidência de PS ≥ 6mm, concluindo que os indivíduos do grupo de casos possuíam bolsas periodontais superiores aos indivíduos do grupo controlo.

Em relação à recessão gengival, seguiram-se os mesmos procedimentos que na PS, apenas os valores finais diferiram, ou seja, o grupo de casos apresentou valores maiores de RG, que o grupo controlo, coincidindo com a literatura⁽¹⁵⁾.

A presença de maior quantidade de placa bacteriana no grupo de casos poderia ter influenciado o nível de inserção. No

entanto os dados, do presente estudo não corroboram esta hipótese, uma vez que não conseguimos encontrar qualquer associação entre a RG e o IPB.⁽¹⁹⁾ De acordo com Løe et al.,⁽¹⁹⁾ verificou-se que a extensão e gravidade da periodontite não podem ser explicadas pela distribuição de placa bacteriana supragengival.

Todos os indivíduos do grupo de casos utilizavam DMARD's e estes medicamentos podem proteger os tecidos periodontais da destruição⁽²¹⁾. Com base neste princípio, seria de esperar a existência de menores níveis de RG, no grupo de casos. Assim sendo, a extensão e severidade da doença periodontal entre os indivíduos que utilizavam estes medicamentos podia ser interpretada como uma indicação da força do efeito da AR ou de uma predisposição genética sobre a patogénese da DP, que é apoiada pela conclusão de um estudo recente⁽²²⁾.

No que respeita ao diagnóstico, observou-se que tanto no grupo de casos, como no grupo de controlo, nenhum participante possuía um periodonto são. Assim como os indivíduos do grupo de casos tinham maior probabilidade de ter doença periodontal moderada a severa em comparação com os elementos do grupo controlo^(3,11,15).

Tal como em outros estudos publicados, também os resultados obtidos neste estudo sugeriram que existe associação entre estas duas patologias^(3,11,15,19,21-24).

Há, portanto, uma evidente necessidade de mais estudos transversais e de intervenção para confirmar a associação observada, explorar a validade da mesma em diversas populações e

estabelecer uma possível relação causal. De qualquer forma, os estudos de intervenção realizados até à data são bastante prometedores, pois sugerem que o tratamento da doença periodontal poderá reduzir ou melhorar a incidência da doença periodontal, nos pacientes com AR, sem alterar a medicação utilizada por estes.⁽¹¹⁾

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos para a população estudada revelaram que, de facto, existe uma relação entre as duas patologias analisadas, tendo-se observado que os indivíduos com **Artrite Reumatóide têm 1,24 vezes mais probabilidade de ter doença periodontal**. No entanto, dado o tamanho da amostra, podemos extrapolar os resultados obtidos para a população em geral, dado que se tratou de uma amostra de conveniência e os pacientes com artrite reumatóide representam cerca de 1% da população em geral.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Fernando Pessoa, no âmbito da realização da monografia pelo facto de me ter proporcionado a oportunidade de realizar este trabalho. Ao Centro Holístico dos Açores por todo o apoio no recrutamento de pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Brunetti M. Periodontia médica: Uma abordagem integrada. São Paulo, Senac, 2004: 11 e 461.
- 2 - Sallun A., Martins A. e Sallun E. A doença periodontal e o seguimento de um novo paradigma. In: Brunetti, M. (Ed.) Periodontia Médica – Uma abordagem integrada. São Paulo, Senac, 2004: 23-39.
- 3 - Mercado FB., Marshall RI., Klestov AC. e Bartold PM. Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *Journal of Clinical Periodontology*, 2000; 27: 267-72.
- 4 - Costa A., Brasil MA., Papi JA. e Azevedo MN. Depressão, Ansiedade e Atividade de Doença na Artrite Reumatóide. *Revista Brasileira de Reumatologia* 2008; 48: 7-11.
- 5 - Pereira I., Pereira R. Osteoporose e Erosões ósseas Focais na Artrite Reumatóide: da Patogénese ao Tratamento. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2004; 44: 347-54.
- 6 - Felberg S., Schneider D e Nishiwaki-Dantas M. Considerações médicas sobre o portador de manifestações auto-ímmunes. In: Brunetti, M. (Ed.) Periodontia Médica – Uma abordagem integrada. São Paulo, Senac, 2004: 461.
- 7 - Braga F. Miranda L., Miceli V., Áreas A., Figueiredo C., Fischer R., Marques A., Campos L. e Sztajn bok F. Artrite Crônica e Periodontite. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2007; 47: 276-80.
- 8 - Snyderman, R. e McCarty, GA. Analogous mechanisms of tissue destruction in rheumatoid arthritis and periodontal disease. Genco, R.J. (eds). *Host-Parasite Interactions in Periodontal Disease*, 1982: 354-362.

- 9 - Mercado FB., Marshall R., Bartold P. Inter-relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease – A review. *Journal of Clinical Periodontology*, 2003; 30: 761-72.
- 10 - Nares S. Relación de la genética com la enfermedad periodontal. *Periodontology 2000 (Ed Esp)*, 2004; 7: 36-49.
- 11 - Ribeiro J., Leão A., Novaes AB. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Periodontology*, 2005; 32: 412-416.
- 12 - Kingman A., Albandar, J. Methodological aspects of epidemiological studies of periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 2002; 29: 11-30.
- 13 - Arnett F., Edworthy S. e Bloch D et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 1988; 31: 315-324.
- 14 - Bastos J., Henriques J. e Olympio K. Prevenção de cárie dentária e doença periodontal em pacientes sob tratamento ortodôntico, 2004: 49.
- 15 - Mercado FB., Marshall R., Klestov A. e Bartold P. Relationship Between Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. *J. Periodontol*, 2001; 72: 779-87.
- 16 - Passos, J. Osteoporose e Doença periodontal em Mulheres Pós-Menopausadas - 2007. Disponível em http://www.uefs.br/scoletiva/arquivos/2007/DisS_Johelle_Santana_Passos.pdf [Consultado em 20/04/2008].
- 17 - Wende J. Periodontal Diseases and Osteoporosis: Association and Mechanisms. *Annual of Periodontology*, 2001; 6: 197-208.
- 18 - Júnior C. e Brocanelo R. A importância do tabagismo como fator de risco para a doença periodontal. In: Brunetti, M. (Ed.) *Periodontia Médica – Uma abordagem integrada*. São Paulo, Senac, 2004: 361.
- 19 - Ishi E., Bertolo MB., Rossa C Jr. Kirkwood KL. e Onofre MA. Periodontal condition in patients with rheumatoid arthritis. *Brazilian Oral Research*, 2008; 22: 72-77.
- 20 - Holzhausen M., Rossa C., Marcantonio E., Nassar P., Spolidório D. e Spolidório L. Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibition on the Development of Ligature-Indiced Periodontitis in Rats. *Journal of Periodontology*, 2002; 73: 1030-36.
- 21 - Poulsen A., Westergaard J., Stoltze K., Skjodt H., Samsøe B., Loch H., Bendtzen K. e Holmstrup P. Periodontal and Hematological Characteristics Associated With Aggressive Periodontitis, Juvenile Idiopathic Arthritis, and Rheumatoid Arthritis. *Journal of Periodontology*, 2006 ;77: 280-88.
- 22 - Biyikoglu B. Buduneli N., Kardesler L., Aksu K., Oder G. e Kutukçuler N. Evaluation of t-PA, PAI-2, IL-1, and PGE2 in gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 2006; 33: 605-11.
- 23 - Abou-Raya S., Abou-Raya A., Naim A. e Abuelkheir H. Rheumatoid arthritis, periodontal disease and coronary artery disease. *Journal Clinical of Rheumatology*, 2007; 27: 421-427.
- 24 - Bozkurt F., Berker E., Akkus S. e Bulut S. Relationship Between Interleukin-6 Levels in Gingival Crevicular Fluid and Periodontal Status in Patients With Rheumatoid Arthritis and Adult Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 2000; 71: 1756-60.